根除幽门螺杆菌四联治疗对胃肠道微生态的影响

姚敏，李艳梅

1.内蒙古医科大学附属医院消化内科；2.内蒙古医科大学　内蒙古呼和浩特市 010050

通讯作者：李艳梅　　电话：13847171553　　E-mail：nmgliyanmei@163.com

【摘要】幽门螺杆菌（Helicobacter plyori，Hp）的感染及治疗是全球普遍关注的热点问题。但近年来全球多数地区 Hp 耐药性增加且根除率下降。目前根除 Hp 的一线疗法为四联疗法，使用的抗生素比三联疗法剂量更大、疗程 更长，这将对胃肠道微生态产生不容忽视的影响。现综述 Hp 感染及根除 Hp 四联治疗对胃肠道微生态的影响。

【关键词】　幽门螺杆菌；四联治疗；胃肠道微生态

Effect of eradicating Helicobacter pylori quadruple trerapy on gastrointestinal microecology

*YAO Min, LI Yanmei.*1. Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University 2. Inner Mongolia Medical University，Hohhot，Inner Mongolia 010050，China.

【Abstract】The infection and treatment of Helicobacter pylori is a hot topic of global concern. However, in recent years, Hp resistance has increased and the eradication rate has decreased in most regions of the world. Therefore, the current first-line therapy to eradicate Hp has been adjusted to quadruple therapy (tank quadruple therapy and non- tank quadruple therapy), using more antibiotics and longer duration than triple therapy. It will have an impact that cannot be ignored on gastrointestinal microecology. The effects of Hp and eradication of Hp quadruple therapy on gastrointestinal microecology are reviewed.

【Key words】Helicobacter pylori; quadruple therapy；gastrointestinal microecology.

幽门螺杆菌（Helicobacter plyori，Hp）感染是全球最普遍的慢性细菌感染，全世界近一半自然人群存在 Hp 感染，感染后可能无症状，可能致病，或者对宿主有益，感染结果可能由胃内菌群结构和组成、Hp 与胃内菌群的相互作用来决定[1]。现已明确 Hp 是慢性活动性胃炎（即 Hp 胃炎）、消化性溃疡、胃胃粘膜相关淋巴组织淋巴瘤（MALT 淋巴瘤）、胃癌等疾病的主要致病因子。Hp 还参与胃肠道外疾病的发生，如原因不明的缺铁性贫血、特发性血小板减少性紫癜、维生

素 B12 缺乏症等。Maastricht V 共识会议提出[2] 提出“Hp 胃炎是一种传染病”,“除非有抗衡因素，否则 Hp 感染者应根除 Hp”。

胃肠道微生态系统指正常胃肠道微生物与宿主形成的互相依赖和制约的稳定的生态系统，受到宿主内在环境、外界环境、饮食、药物等约一百余种因素的影响，且与疾病的发生发展关系密切。

1. 正常人体的胃肠道微生态

胃内细菌种类达一百余种，主要为变形菌门（*Proteobacteria*)、厚壁菌门(*Firmicutes*)、拟杆菌门（*Bacteroidetes*)、放线菌门（*Actinobacteria*）和梭菌门（Fusobacteria)，最常见的种属为链球菌属、乳杆菌属和拟杆菌属[3]。胃微生物种群受到饮食、质子泵抑制剂等药物、Hp 等因素影响[4]。

人类胃肠道菌群 90%集中于肠道，肠道包含约 100 万亿（10^{14}）微生物，菌群组成及结构丰富，多数物种为细菌（97.6%），少数为古细菌（2.2%)、病毒（0.2%）及真核生物（<0.01%）[5]。正常肠道拥有多种屏障功能，包括机械屏障、微生态屏障、化学屏障及免疫屏障，从而有效阻止肠道内细菌及内毒素对人类的危害[5]。

胃肠道微生物及其代谢产物通过参与宿主的内分泌、代谢、炎症反应等途径影响人类健康。Alexandra Zhernakova [6]等人发现古细菌与嗜铬粒蛋白 A（CgA）关系密切，而 CgA 升高可能导致排便频率高，软便及肠易激综合征。潘飞[7]发现微生物可诱导异常的肠黏膜炎症反应信号并产生致癌代谢产物,促进大肠癌的发生发展。于阿莉[8]发现肠道菌群失调参与慢性便秘的发生发展过程。Hartstra[9]研究发现某些细菌产物如丁酸盐,能通过基因表达与激素调节来激活糖异生作用,这为通过粪菌移植（FMT）治疗肥胖及糖尿病提供了临床治疗新思路。

2. Hp 对胃肠道微生态的影响

Hp 影响动物及人类胃肠道原有菌群的分布和数量。一项试验用 Hp 菌株对蒙古沙鼠进行灌胃发现，Hp 感染的沙鼠胃内原有的乳酸杆菌数量有所下降，拟杆菌数量明显增加，并出现了肠球菌、金黄色葡萄球菌[10]。Hp 对人类胃内菌群也有相似影响。Hp 感染的胃内微生物多样性显著减少，组成也发生改变，最丰富的细菌门是变形菌门、厚壁菌门、放线菌门，当无 Hp 感染时，拟杆菌数量增加，变形菌数量减少[3]。Hp 还能破坏胃的生理功能，抑制胃酸分泌，当发生 Hp 胃炎

时,胃酸分泌减少，使得胃酸抑制进入小肠微生物数量的功能减弱，导致致病菌感染的风险增加。

胃癌是常见的消化道恶性肿瘤，也是全世界癌症致死的第二大病因 [11]。国外一项关于胃粘膜微生物区系在肠道型癌症发展过程中的作用的研究发现，非萎缩性胃炎(NAG)、肠化生 (IM)和肠型胃癌(GC)三组的细菌多样性从 NAG 到 IM 到 GC 逐渐下降，且 NAG 和 GC 胃微生物组成不同，二者间存在显著的微生物区系分离 [12]。Wang[13]等人的试验显示胃癌患者胃内菌群结构更加多样化，细菌过度生长，并有部分细菌富集。胃癌的危险因素包括 Hp 感染、萎缩性胃炎(AG)、肠化生(IM)、宿主的肿瘤家族遗传病史、不恰当的饮食习惯、吸烟、酒精等。而 Hp 是 AG 和 IM 的重要危险因素，是胃癌的 I 类致癌因子， Hp 的毒力因子包括细胞毒素相关蛋白 A(CagA)、空泡毒素相关蛋白 A(VacA)、免疫因子（热休克蛋白、IL-17）等。根除 Hp 能延迟胃癌前病变进展。若在胃黏膜萎缩之前根除 Hp 可能阻止胃癌的发病；对于胃黏膜已萎缩者，根除 Hp 可延迟其发展为胃癌的时间,但不能阻止胃癌的发病[14]。Hp 可能与其他细菌协同诱导胃癌的发生。因此应尽早发现并根除 Hp。

Hp 通过和正常胃肠道微生物群的连接作用来改变宿主的代谢和炎症通路，或通过特异性免疫应答影响胃肠道微生态，从而影响疾病的发生[15]。但近年来 Hp 的保护性作用逐渐被了解,Hp 可能具有诱导免疫耐受、限制炎症反应的作用，成为乳糜泻(CD) [16]、炎症性肠病(IBD) [17]等肠道免疫性疾病的保护因素。

3. 根除 Hp 对胃肠道微生态的影响

3.1 抗生素与胃肠道微生态的关系

Maastricht V 共识及京都共识建议使用四联疗法来根除 Hp，四联治疗用药包括 PPI、铋剂及 2 种抗生素，建议疗程为 14 天。能否根除 Hp 主要受到细菌对抗生素易感性影响，所以应尽量选择敏感抗生素。长期运用抗生素将导致敏感菌数量减少，耐药菌增加，甚至出现多重耐药菌。Zhang [18]研究发现甲硝唑耐药率可高达 60%以上，克拉霉素耐药性达 20%-40%，左氧氟沙星的耐药率明显增加，且多重耐药菌株逐年增多，但 Hp 对四环素较为敏感，耐药率仅为 4.9%-7.3%，对阿莫西林的耐药率也较低。一项全国多中心随机对照临床研究[19]显示，Hp 对甲硝唑、克拉霉素及阿莫西林的耐药率依次为：75.6%、27.6%、2.7%，且 340 例 Hp 培养阳性的菌株中存在 81 例混合耐药，与张[19]的结论基本一致。

口服或静脉使用抗生素均可影响肠道微生物菌群。Jakobsson [20]研究了克拉霉素和甲硝唑对咽喉和下消化道原有微生物群的影响，发现使用抗生素治疗 1 周后，微生物多样性迅速下降，且四年后仍可检测到大环内酯抗性基因，表明使用抗生素会对菌群产生明显的短期甚至长期影响，提醒我们要严格使用抗生素，以防抗生素产生耐药性。研究表明抗生素对胃肠微生物菌群的影响取决于抗生素的种类、剂量和暴露时间，例如口服青霉素和万古霉素均可使肠道中后壁菌门减少，但青霉素的影响弱于万古霉素；环丙沙星使厚壁菌门和放线菌门（尤其是双歧杆菌）减少，使拟杆菌增加，但克林霉素使双歧杆菌和乳酸杆菌减少[21]。

3.2 质子泵抑制剂与胃肠微生态的关系　质子泵抑制剂（proton pump inhibitors, PPIs）是抑制胃酸分泌类药物，广泛应用于根除 Hp 及治疗消化道疾病如胃食管反流病、消化性溃疡等。PPI 的抑酸程度是影响 Hp 根除效果的主要因素之一。有研究表明标准 PPI 疗法中一日两次服用 PPI，一般不能持续抑制胃酸的分泌，若增加 PPI 的给药频率如一日四次可使 PPI 的血浆水平得到维持并充分发挥抑酸作用，增加抗生素的敏感性从而提高 Hp 的根除率[22]。

一项 Meta 分析显示，统计学上使用 PPI 与小肠细菌过度生长（small intestinal bacterial overgrowth，SIBO）相关 [23]，使用 PPI 可能通过改变肠道内环境及肠道菌群而引起乳糜泄、腹泻、腹胀等临床症状。过度使用 PPI 亦将增加发生艰难梭菌感染（CDI）的风险 [24]。Jackson [25]等人通过 16SrRNA 技术发现，使用 PPI 者微生物多样性下降，肠道共生菌数量明显减少，口腔和上消化道肠道共生菌数量显着增多，以链球菌最明显，这将增加肠道感染、肺炎、自发性腹膜炎等风险。因此，应合理使用 PPI,使其恰当的发挥治疗作用，避免不良作用。

3.3 黏膜保护剂与胃肠道微生态的关系　　黏膜保护剂主要指铋剂、弱碱性抗酸剂。《幽门螺杆菌感染的处理： Maastricht Ⅴ/Florence 共识报告》共推荐了 7 个铋剂四联根除方案，并提出以下情况推荐使用铋剂四联疗法：（1）克拉霉素高耐药率地区或克林霉素与甲硝唑双重高耐药率地区，铋剂四联方案作为一线疗法，疗程为 14 天，（2）一线治疗（标准三联疗法、非铋剂四联疗法）及二线治疗（含氟喹诺酮类药物方案）失败后的补救疗法。Dore [26]等人的试验发现添加铋剂可提高对耐药菌株 30％-40％的根除率，短期使用较为安全，但比标准三联疗法有更多不良反应，包括上消化道症状、眩晕、乏力等。国外也有相似报道，含铋剂

四联疗法有更多不良反应，包括上消化道症状、头晕、心悸、口腔金属味及疼痛等，这些症状可能是由于肠道菌群种类改变而造成的[27]。

4. 总结

根除 Hp 有助于修复受损胃黏膜，改善消化不良症状，促进消化性溃疡愈合，降低胃粘膜由炎性改变向恶性发展的风险。但根除 Hp 四联疗法对正常胃肠道微生态的影响也引起广泛关注，例如菌群失调，小肠细菌过度生长、艰难梭菌定植等。因此根除 Hp 应尽量选择敏感抗生素及对胃肠道不良影响小的药物，在有效根除 Hp 的基础上减少胃肠道的不良反应。

参考文献：

[1] Martin ME, Solnick JV. The gastric microbial community, Helicobacter pylori colonization, and disease [J]. Gut Microbes, 2014, 5 : 345-50.

[2] 刘文忠. 《幽门螺杆菌感染的处理:Maastricht Ⅴ/Florence 共识报告》解读 [J]. 胃肠病学, 2016, 21: 577-584.

[3] Hunt RH, Camilleri M, Crowe SE, et al. The stomach in health and disease [J]. Gut, 2015, 64: 1650 - 1668.

[4] 高杰, 林倩云, 彭文玲, 等. 幽门螺杆菌和胃微生态系统与胃疾病的关系 [J]. 中华消化杂志, 2017, 37: 205-208.

[5] 何桂珍. 肠道屏障功能与细菌移位 [J]. 协和医学杂志, 2012, 3: 260-264.

[6] Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder MJ, et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity [J]. Science, 2016, 352: 565-569.

[7] 潘飞, 任荣荣, 杨云生, 等. 肠道微生态与结直肠癌关系的研究进展 [J]. 循证医学 2017, 17: 120-124.

[8]于阿莉, 刘响, 安莹莹, 等. 肠道菌群失调与慢性便秘的研究进展 [J]. 国际消化病杂志, 2017, 37: 83-86.

[9] Hartstra AV, Bouter KE, Bäckhed F, et al. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2015, 38: 159-65.

[10] Yin YN, Wang CL, Liu XW, et al. Gastric and duodenum microflora analysis after long-term Helicobacter pylori infection in Mongolian Gerbils [J]. Helicobacter. 2011, 16: 389-397.

[11] Mi JK, Kim H. Anticancer Effect of Lycopene in Gastric Carcinogenesis [J]. Journal of Cancer Prevention, 2015, 20: 92-96.

[12] Avilesjimenez F, Vazquezjimenez F, Medranoguzman R, et al. Stomach microbiota composition varies between patients with non-atrophic gastritis and patients with intestinal type of gastric cancer [J]. Scientific Reports, 2014, 4: 4202.

[13] Wang L，Zhou J，Xin Y，et al. Bacterial overgrowth and diversification of microbiota in gastric cancer [J]. European Journal of Gastroenterology & Hepatology，2016，28：261-266.
[14] Dore MP，Cipolli A，Ruggiu MW，et al. Helicobacter pylori eradication may influence timing of endoscopic surveillance for gastric cancer in patients with gastric precancerous lesions: A retrospective study [J]. Medicine，2018，7：e9734 [2018-09-20].
[15] Khosravi Y，Seow SW，Amoyo AA，et al. Helicobacter pylori infection can affect energy modulating hormones and body weight in germ free mice [J]. Scientific Reports，2015：8731.
[16] Lebwohl B，Spechler SJ，Wang TC，et al. Use of proton pump inhibitors and subsequent risk of celiac disease [J]. Digestive & Liver Disease Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology & the Italian Association for the Study of the Liver，2014，46：36-40.
[17] Castaño-Rodríguez N，Kaakoush NO，Lee WS，et al. Dual role of Helicobacter and Campylobacter species in IBD： a systematic review and meta-analysis [J]. Gut，2017，66： 235-249.
[18] Zhang YX，Zhou LY，Song ZQ，et al. Primary antibiotic resistance of Helicobacter pylori strains isolated from patients with dyspeptic symptoms in Beijing： a prospective serial study [J]. World J Gastroenterol，2015，21：2786-2792.
[19] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组/全国幽门螺杆菌科研协作组 成虹，胡伏莲，谢勇，等. 中国幽门螺杆菌耐药状况以及耐药对治疗的影响——全国多中心临床研究 [J]. 胃肠病学，2007，12：525-530.
[20] Jakobsson HE，Jernberg C，Ersson AF，et al. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome [J]. PLoS One，2010，5：e9836 [2018-09-20].
[21] Iizumi T，Battaglia T，Ruiz V，et al. Gut Microbiome and Antibiotics [J]. Archives of Medical Research，2017.
[22] Sugimoto M，Furuta T. Efficacy of tailored Helicobacter pylori eradication therapy based on antibiotic susceptibility and CYP2C19 genotype [J]. World Journal of Gastroenterology，2014，20：6400-6411.
[23] Lo WK，Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth： a meta-analysis [J]. Clinical Gastroenterology & Hepatology，2013，11：483-490.
[24] Trifan A，Stanciu C，Girleanu I，et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of Clostridium difficile infection: Systematic review and meta-analysis [J]. World Journal of Gastroenterology ，2017，23：6500-6515.
[25] Jackson MA，Goodrich JK，Maxan ME，et al. Original article: Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota [J]. Gut，2016，65：749-756.
[26] Dore MP，Lu H，Graham DY. Role of bismuth in improving Helicobacter pylori eradication with triple therapy [J]. Gut，2016，65：870-878.
[27] Tahir S，Fallone CA. Effectiveness of Second through Sixth Line Salvage Helicobacter pylori Treatment: Bismuth Quadruple Therapy is Almost Always a

Reasonable Choice [J]. Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2016, (2): 7321574.